

Günter Stöckelmann, Hermann Specker und Wolfgang Riepe

2H-Pyrido[1.2-a]pyrimidone-(2)

Zur Reaktion von 2-Amino-pyridinen mit Diketen

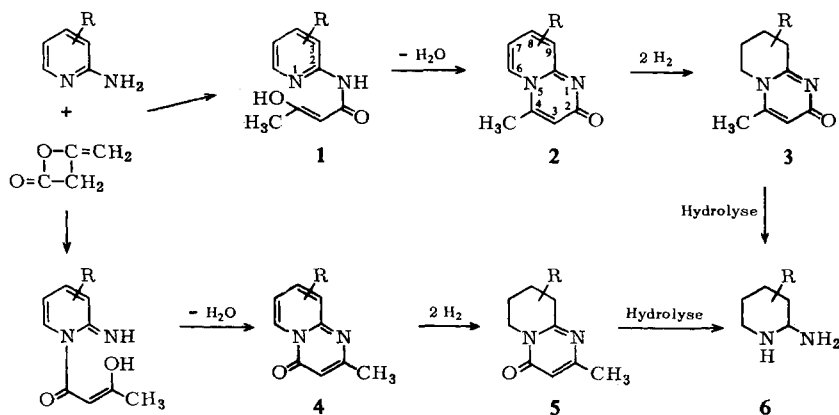
Aus dem Institut für Anorganische Chemie der Universität Bochum und dem Institut für Spektrochemie, Dortmund

(Eingegangen am 2. August 1968)

Die Reaktion von Diketen mit 2-Amino-3-methyl- und 2-Amino-4-methyl-pyridin führt sowohl in organischer als auch in wäßriger Lösung zu den entsprechenden substituierten Derivaten des 2H-Pyrido[1.2-a]pyrimidons-(2) (2).

Bei unseren Untersuchungen zur Darstellung von selektiven Reagentien für anorganische Kationen mit substituierten Acetoacetamiden beobachteten wir eine interessante Nebenreaktion. Erwartungsgemäß sollte, analog der Reaktion von Diketen mit Monoarylaminen¹⁻³, bei der Umsetzung von 2-Amino-pyridinen das entsprechende Acetoacetamid 1 erhalten werden.

Bei der Umsetzung von 2-Amino-methyl-pyridinen — selbst unter schonendsten Bedingungen — werden nicht immer die zu erwartenden Acetoacetamide erhalten. Offensichtlich läuft die Reaktion unter Wasserabspaltung weiter und führt zu cyclischen Kondensationsprodukten (2 bzw. 4). Ausgehend vom 2-Amino-pyridin lassen sich folgende Reaktionen formulieren:



1) A. B. Boese, Ind. Engng. Chem. 32, 16 (1940).

2) A. B. Boese, Amer. Pat. 2 152 786 (1939), C. A. 33, 5003 (1939).

3) A. B. Boese, Amer. Pat. 2 152 132 (1939), C. A. 33, 5003 (1939).

Das intermediär auftretende Acetoacetamid kann als Kupferkomplex isoliert werden⁴⁾, ist jedoch in freier Form instabil und bildet bei der Spaltung des Komplexes mit verdünnter Schwefelsäure sehr leicht das Kondensationsprodukt **2** bzw. **4**. Die IR-Spektren der Komplexe ($R = 3\text{-CH}_3$, 4-CH_3) gleichen dem des Kupfer-2-acetoacetamino-pyridins, so daß es naheliegt, die Verbindungen als Kupfer-2-acetoacetamino-3- bzw. -4-methyl-pyridine anzusehen. Demnach wäre den Kondensationsprodukten die Struktur **2** zuzuordnen.

Die IR- und NMR-Spektren lassen keine Unterscheidung zwischen den Formen **2** und **4** zu.

Bei Hydrierversuchen in Äthanol mit Platin und mit Raney-Nickel nehmen die Kondensationsprodukte glatt 2 Moläquiv. Wasserstoff auf. Die Hydrolyse der hydrierten Produkte liefert die entsprechenden 2-Amino-piperidine **6**.

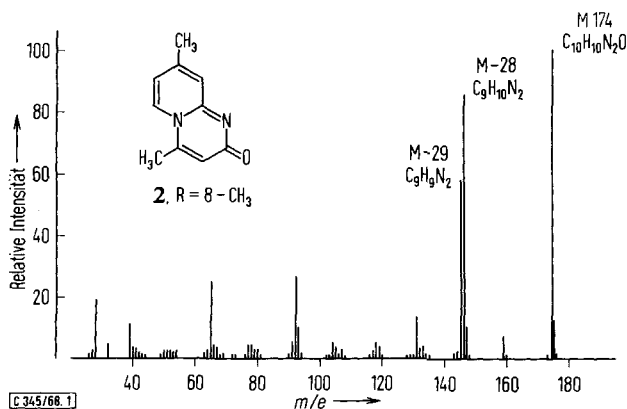
Aus dem NMR-Spektrum des Hydrierungsproduktes geht hervor, daß unter den gewählten Bedingungen nur der Pyridinring Wasserstoff aufnimmt (**3** bzw. **5**), denn das Signal für das Proton an C-3 bleibt erhalten.

Die Möglichkeit des Vorliegens von Stereoisomeren muß bei der Interpretation des Spektrums berücksichtigt werden.

Die Hydrierungsversuche liefern jedoch ebenfalls keinen endgültigen Konstitutionsbeweis.

Massenspektrum

Das Massenspektrum des Kondensationsproduktes **2** ($R = 8\text{-CH}_3$) zeigt als größten Peak das Molekül-Ion (M) bei der Masse 174. Als Hauptbruchstücke treten Fragment-Ionen der Masse 146 ($M-28$) und 145 ($M-29$) auf. Sie entstehen durch Abspaltung von CO bzw. CO und H. Die Abspaltung einer Methylgruppe ($M-15$) erfolgt dagegen mit sehr viel geringerer Wahrscheinlichkeit. Ein charakteristischer



Massenspektrum von 4.8-Dimethyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidon-(2) (**2**, $R = 8\text{-CH}_3$)

Peak tritt noch bei der Masse 131 auf, der durch die Abspaltung von CH_3 und CO erklärt werden kann. Von der Masse 93 abwärts entspricht die Bruchstückverteilung der des Methylpyridins, allerdings um eine Masseneinheit nach unten versetzt.

⁴⁾ Dissertat. G. Stöckelmann, Univ. Bochum 1968.

Die Zusammensetzung der verschiedenen Bruchstück-Ionen wurde durch eine genaue Massenbestimmung ermittelt. Diejenigen Fragmente, die eine Aussage über die beiden möglichen Strukturen erlauben, sind C_8H_9N (Masse 119), C_8H_8N (Masse 118) und C_8H_7N (Masse 117). Ihre Intensität beträgt ca. 5% derjenigen vom Molekülpeak.

Es ist bekannt, daß die Abspaltung von HCN bzw. HNCO zu den häufigen Abbau-mechanismen derartiger Substanzen bei Elektronenstoß gehört. Das Bruchstück C_8H_9N entsteht nun formal durch Abspaltung von CHCON, C_8H_8N durch Abspaltung von CHCON und H, und C_8H_7N durch Abspaltung von CH_3 und NCO vom Molekül-Ion. Ob nun die Abspaltung in der vorstehenden Form tatsächlich aus dem Molekül-Ion erfolgt oder nach vorheriger CO- bzw. CO- und H-Abspaltung unter Bildung eines Fünfringes und anschließender CN- bzw. HCN-Eliminierung stattfindet, läßt sich aus unseren Untersuchungen nicht sagen.

Das Auftreten der Bruchstück-Ionen C_8H_9N , C_8H_8N und C_8H_7N steht aber in guter Übereinstimmung mit der Struktur **2**. Die Abspaltung von CH_3CN , die für die Struktur **4** sprechen würde, konnte nicht beobachtet werden.

Aufgrund des intensiven Peaks vom Methylpyridin-Ion (vermindert um H) darf man annehmen, daß die oben angegebenen Bruchstücke nicht aus dem Pyridinring stammen.

Herrn Prof. Dr. H. Musso danken wir für die Ausführung der Hydrierversuche und für wertvolle Anregungen.

Beschreibung der Versuche

Die Aufnahme der 1H -NMR-Spektren erfolgte mit dem Gerät Varian A 60 bei 60 MHz in Deuteriochloroform (35°).

Ein Perkin-Elmer Gitterspektrometer Nr. 225 diente zur Aufnahme der IR-Spektren im Bereich 4000–200/cm. Die Substanzen wurden als KJ-Preßling (0.7 mg/300 mg NaJ) und in CCl_4 (4 mg/20 ccm CCl_4) in einer 5-cm-Küvette gemessen.

Die Massenspektren wurden mit dem Gerät SM 1 A der Fa. Varian MAT (Elektronenstoß-Ionenquelle, Temp. ca. 250° , 30 eV, Auflösungsvermögen ca. 30000) aufgenommen. Die Registrierung der hochaufgelösten Spektren erfolgte auf einer Photoplatte.

Die Molekulargewichte wurden mit Hilfe des Dampfdruckosmometers der Firma Knauer ermittelt (Eichung mit Anthracen und Benzil, Lösungsmittel Methylenchlorid). Die Fehlergrenze betrug (100% Empfindlichkeit, Sonde „rot“, 25°) 1%.

4.8-Dimethyl-2H-pyrido[1.2-a]pyrimidon-(2) (**2**, R = 8- CH_3): Zu der Lösung von 0.1 Mol = 10.8 g 2-Amino-4-methyl-pyridin in 100 ccm dest. Wasser wurden 0.1 Mol = 8.4 g frisch dest. Diketen innerhalb 30 Min. getropft. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich stark. Es wurde darauf geachtet, daß die Temp. 40° nicht überstieg. Nach kurzer Zeit bildete sich ein feiner farbloser Niederschlag. Die Fällung war nach ca. 1 Stde. beendet. Das erhaltene Rohprodukt wurde in der Kälte abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und nach Trocknen an der Luft aus Äther umkristallisiert (feine farblose Nadeln). Ausb. 16.9 g (97%), Schmp. 120° (aus Äther).

$C_{10}H_{10}N_2O$ (174.2) Ber. C 68.95 H 5.78 N 16.08 Gef. C 68.81 H 5.48 N 16.20
Mol.-Gew. 174 (osmometr.), 174.206 (massenspektrometr.)

IR: $C=O$ 1697/cm (CCl_4), 1700/cm (KJ-Preßling), keine NH- und OH-Absorption.

NMR (TMS): τ 2.61 (1H an C-9, m), 3.05 (1H an C-7, Quartett), 3.71 (1H an C-3, s), 7.51 (3H, 8- CH_3), 7.54 (3H, 4- CH_3), 1.33 (1H an C-6, d).

4.9-Dimethyl-2H-pyrido[1.2-a]pyrimidon-(2) (**2**, R = 9-CH₃): Aus 0.1 Mol = 10.8 g 2-Amino-3-methyl-pyridin und 0.1 Mol = 8.4 g Diketen wie oben. Watteähnliche Nadeln, Ausb. 15.6 g (90%), Schmp. 73°.

C₁₀H₁₀N₂O (174.2) Ber. C 68.95 H 5.78 N 16.08 Gef. C 68.55 H 6.00 N 15.94
Mol.-Gew. 172 (osmometr.), 174 (massenspektrometr.)

IR (KJ): C=O 1695/cm, keine NH- und OH-Absorption.

NMR (TMS): τ 1.09 (1H an C-6, d), 2.45 (1H an C-8, d), 3.03 (1H an C-7, t), 3.70 (1H an C-3, s), 7.48 (3H, 9-CH₃), 7.55 (3H, 4-CH₃).

4.8-Dimethyl-6.7.8.9-tetrahydro-2H-pyrido[1.2-a]pyrimidon-(2) (**3**, R = 8-CH₃): 1.5 g **2** (R = 8-CH₃) in 20 ccm Äthanol, versetzt mit 2 g Raney-Nickel, nahmen 360 ccm Wasserstoff auf (1 Stde.). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde abgedampft, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert (farblose Prismen). Ausb. 1.5 g (98%), Schmp. 48–49°.

C₁₀H₁₄N₂O (178.2) Ber. C 67.39 H 7.92 N 15.72 Gef. C 67.50 H 8.01 N 15.62
Mol.-Gew. 178 (massenspektrometr.)

IR (CCl₄): C=O 1680/cm, keine OH- und NH-Absorption.

NMR (TMS): τ 3.83 (1H an C-3, s); 5.5–8.5 (7H an C-6 bis C-9, m), 7.76 (3H, 4-CH₃), 8.90 (3H, 8-CH₃, d).

Hydrolyse: 0.5 g **3** (R = 8-CH₃) wurden in 10 ccm 5proz. methanol. Kalilauge 30 Min. bei 40° geschüttelt. Die Lösung wurde mit verd. Salzsäure neutralisiert, auf ca. 5 ccm eingengt und alkalisch ausgeäthert. Aus der trockenen Ätherphase wurde mit Chlorwasserstoff ein farbloses Hydrochlorid gefällt. Die freie Base reagiert mit verd. Salpetersäure unter Stickstoffentwicklung und Nitrosaminbildung. Bei der potentiometrischen Titration mit 1 n NaOH erwies sich die Substanz als starke zweistufige Base. Ausb. 0.30 g (58%), Schmp. 250° (Zers.). C₆H₁₅N₂Cl₂ (186.1) Ber. Cl 38.1 Gef. Cl 37.8 Mol.-Gew. 180 (potentiometr. Titration)

[345/68]